

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNEE 1940

THESE

N°

POUR

LE DOCTORAT EN MEDECINE

(DIPLOME D'ETAT)

par

Denise DREULLE

Née le 1^{er} Novembre 1910, à Saint-Quentin (Aisne).

CONTRIBUTION A L'ETUDE
DE LA
PATHOGÉNIE
DU
SYNDROME DE CUSHING

Président : M. BAUDOIN, Professeur.

PARIS
IMPRIMERIE FOULON
29, Rue Deparcieux, 29
1940

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNEE 1940

THESE

N°

POUR

LE DOCTORAT EN MEDECINE

(DIPLOME D'ETAT)

par

Denise DREULLE

Née le 1^{er} Novembre 1910, à Saint-Quentin (Aisne).

CONTRIBUTION A L'ETUDE
DE LA

PATHOGÉNIE

DU

SYNDROME DE CUSHING

Président : M. BAUDOUIN, Professeur.

PARIS
IMPRIMERIE FOULON
29, Rue Deparcieux, 29
1940



1942
BIBLIOTHEEK
R. UNIV. LEIDEN
1942

I. — PROFESSEURS

Anatomie	ROUVIERE.
Physiologie	Léon BINET.
Physique médicale	STROHL.
Chimie médicale	POLONOVSKI
Bactériologie	Robert DEBRE.
Parasitologie et histoire naturelle médicale	BRUMPT.
Pathologie et thérapeutique générales	BAUDOIN.
Pathologie médicale	PASTEUR-VALLERY- RADOT.
Pathologie chirurgicale	MONDOR.
Anatomie pathologique	LEROUX.
Histologie	CHAMPY.
Pharmacologie et matière médicale	TIFFENEAU.
Thérapeutique	AUBERTIN.
Hygiène et médecine préventive	TANON.
Médecine légale	BALTHAZARD.
Histoire de la médecine et de la chirurgie	LEVY-VALENSI.
Pathologie expérimentale et comparée	Henri BENARD.
Hydrologie thérapeutique et climatologie	CHIRAY.
Clinique médicale	ABRAMI.
	FIESSINGER.
	LOEPER.
	RATHERY.
	LEREBOULLET.
	NOBECOURT.
Hygiène et clinique de la première enfance	LAIGNEL-LAVASTINE.
Clinique des maladies des enfants	GOUGEROT.
Clinique des maladies mentales et des maladies de l'encéphale	GUILLAIN.
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques.	LEMIERRE.
Clinique des maladies du système nerveux	CUNEO.
Clinique des maladies infectieuses	GOSSET.
Clinique chirurgicale	GREGOIRE.
	LENORMANT.
	VELTER.
Clinique ophtalmologique	CHEVASSU.
Clinique urologique	COUVELAIRE.
Clinique d'accouchements	JEANNIN.
	LEVY-SOLAL.
	MOCQUOT.
Clinique gynécologique	OMBREDANNE.
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie	HARVIER.
Clinique thérapeutique médicale	LEMAITRE.
Clinique oto-rhino-laryngologique	Pierre Duval.
Clinique thérapeutique chirurgicale	M. VILLARET.
Clinique propédeutique	TROISIER.
Clinique de la Tuberculose	MATHIEU.
Clinique chirurgicale orthopédique de l'adulte	LAUBRY.
Clinique de cardiologie	Clovis VINCENT.
Clinique de neuro-chirurgie	N...
Assistance Médico-sociale	HAZARD.
Professeurs sans chaire	MULON.
	OLIVIER.
	SANNIE.
	VERNE.

II. — AGREGES EN EXERCICE

MM.		MM.	
AMELINE	Pathologie chirurgicale.	GIROUD	Histologie.
BARIETY	Pathologie médicale.	HALPHEN	Pathologie médicale.
BERNARD (Etienne).	Pathologie médicale.	HAGUENAU	Oto - rhino - laryngologie.
BESANÇON (Justin).	Hydrologie.	JOANNON	Hygiène.
BONNET	Bactériologie.	LACOMME	Obstétrique.
BOULANGER	Chimie.	LANTUEJOUL ..	Obstétrique.
BOULIN	Pathologie médicale.	LAVIER	Parasitologie.
BROUET	Pathologie médicale.	LELONG	Pathologie médicale.
BULLIARD	Histologie.	LENEGRE	Pathologie expérimentale.
CACHERA	Pathologie médicale.	LEMAIRE	Pathologie médicale.
CORDIER	Anatomie.	Mlle J. LEVY	Pharmacologie.
COSTE	Pathologie médicale.	MARCHAL	Pathologie médicale.
COUVELAIRE (Roger).	Urologie.	MENEGAUX	Pathologie chirurgicale.
DELARUE	Anatomie pathologique.	MOLLARET	Pathologie médicale.
DELAY	Pathologie médicale.	MOUQUIN	Pathologie médicale.
DEGREZ (H.)	Physique.	PATEL	Pathologie chirurgicale.
DESOILLE	Médecine légale.	PETIT - DUTAILLIS.	Pathologie chirurgicale.
DIGONNET	Obstétrique.	RENARD	Ophthalmologie.
DOGNON	Physique.	RICHET	Physiologie.
FEVRE	Pathologie chirurgicale.	SENEQUE	Pathologie chirurgicale.
FUNCK - BRENTANO.	Pathologie chirurgicale.	SICARD	Pathologie chirurgicale.
GALLIARD	Parasitologie.	SOULIE	Pathologie médicale.
GARCIN	Pathologie médicale.	SUREAU	Obstétrique.
Mlle GAUTHIER-VILLARS.	Anatomie pathologique.	TURPIN	Pathologie médicale.
DE GENNES	Pathologie médicale.	WILMOTH	Pathologie chirurgicale.

III. — AGREGES RAPPELES A L'EXERCICE

POUR LE SERVICE DES EXAMENS

MM.		MM.	
ALGLAVE	Pathologie chirurgicale.	LARDENNOIS ..	Pathologie chirurgicale.
BUSQUET	Obstétrique.	LE LORIER	Obstétrique.
CHAILLEY-BERT.	Physiologie.	NEVEU-LEMAIRE.	Parasitologie.
GUENIOT	Pharmacologie.	VAUDESCAL	Obstétrique.
HEITZ-BOYER ..	Pathologie chirurgicale.	HUGUENIN	Anatomie pathologique.
PIEDELIEVRE ..	Médecine légale.		

IV. — AGREGES CHARGES DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE

A TITRE PERMANENT

MM.

ALAJOUANINE ..
BRULE
CATHALA
CHABROL
CHEVALLIER ...
DONZELOT
DUVOIR
GASTINEL
LAROCHE (G.) ..
LIAN
MOREAU
SEZARY

Clinique
médicale.

MM.

BASSET
BROCQ
CADENAT
FEY
GATELLIER
de GAUDART
d'ALLAINES ..
LEVEUF
MOULONGUET ..
MOURE
QUENU

Clinique
chirurgicale.

MM.

EGALLE
METZGER
PORTES
VIGNES

Clinique
obstétricale.

V. — CHARGES DE COURS

CHAILLEY-BERT, agrégé Education physique.
LEDOUX-LEBARD Radiologie clinique.
RUPPE Stomatologie.
WEIL-HALLE Puériculture.

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans des dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A MON PERE

(in memoriam.)

A MA MERE

*En témoignage de reconnaissance
et de profonde affection.*

A TOUS MES PARENTS

A TOUS MES AMIS

A MONSIEUR LE PROFESSEUR BAUDOUIN

Professeur à la Faculté de Médecine

Médecin de l'Hôtel-Dieu

Membre de l'Académie de Médecine

*Qui m'a fait le grand honneur
d'accepter la présidence de cette
thèse.*

*En témoignage de respectueuse
gratitude.*

A MES MAITRES D'EXTERNAT :

MONSIEUR LE DOCTEUR CHEVRIER.
MONSIEUR LE PROFESSEUR BAUDOUIN.
MONSIEUR LE DOCTEUR AZERAD.
MONSIEUR LE PROFESSEUR LEREBoulLET.
MONSIEUR LE DOCTEUR LELONG.
MONSIEUR LE DOCTEUR TOURAINE.
MONSIEUR LE DOCTEUR GUILLEMOT.

A MES MAITRES D'INTERNAT :

MONSIEUR LE DOCTEUR HAGUENAU.
MONSIEUR LE DOCTEUR ECALLE.
MONSIEUR LE DOCTEUR SUZOR.
MONSIEUR LE PROFESSEUR FERNAND BEZANÇON.
MONSIEUR LE PROFESSEUR LAIGNEL-LAVASTINE.
MONSIEUR LE DOCTEUR JANET.
MONSIEUR LE DOCTEUR BITH.
MONSIEUR LE DOCTEUR MOUTIER.

A MADAME LE DOCTEUR LECOMTE

Qui a eu la bonté de bien vouloir nous communiquer son observation approfondie de la malade qui a fait l'objet de cette thèse.

En témoignage de sympathique amitié.

Contribution à l'Étude de la Pathogénie du Syndrome de Cushing

INTRODUCTION

Le syndrome de CUSHING a été décrit pour la première fois par cet auteur en 1932 dans le *Bulletin de l'hôpital John Hopkins* et le *Journal de l'Association médicale américaine*. Le célèbre neuro-chirurgien américain, ayant étudié seize cas dont la symptomatologie lui apparut très uniforme, réalisa d'une part la synthèse clinique de ce syndrome pluriglandulaire, et put le rattacher d'autre part, grâce à plusieurs vérifications nécropsiques, à l'existence de petites tumeurs basophiles du lobe antérieur de l'hypophyse, découvertes déjà en 1903 par ERDHEIM, mais considérées jusqu'alors comme des curiosités anatomiques. CUSHING, tout en admettant la nature polyglandulaire de son syndrome, considère qu'il est la conséquence d'une prolifération adénomateuse des cellules basophiles antéhypophysaires. Aussi, dans les livres d'endocrinologie publiés jusqu'en 1938, l'affection, souvent dénommée « basophilisme hypophysaire » est incluse dans le chapitre des maladies de l'hypophyse. Mais des

livres récents, datant de 1939, classent le syndrome de CUSHING dans le chapitre des syndromes pluriglandulaires. Depuis 1932, un grand nombre de cas ont été décrits, aussi le tableau clinique est-il bien établi. Nous en rappellerons, dans un premier chapitre les éléments principaux.

SYMPTOMATOLOGIE DU SYNDROME DE CUSHING

L'affection frappe les 2 sexes mais surtout le sexe féminin, et apparaît spontanément depuis l'enfance jusqu'à la quarantaine, mais surtout dans l'adolescence et la jeunesse. La symptomatologie, remarquablement uniforme, comporte essentiellement douze ordres de signes, que nous essaierons de décrire par ordre d'importance et de fréquence décroissantes, signalant toutefois le caractère un peu arbitraire de cette classification, car, le syndrome n'étant pas toujours complet, les symptômes existants s'associent très diversement surtout au début de l'affection.

1°. — *L'hypertension artérielle* est un signe fondamental et très fréquent observé dans plus de 95 % des cas. Elle aboutit souvent à une sclérose vasculaire généralisée et à des accidents d'insuffisance ventriculaire gauche. Elle est maximale et minimale, modérée en général et permanente.

2°. — *L'hypercholestérolémie* est un signe presque constant.

3°. — *L'hypertrichose*, pouvant aller jusqu'à l'hirsutisme, est fréquente chez la femme et chez le garçon à la période prépubérale; elle est localisée surtout à la face sous forme de barbe et de moustache, au tronc en particulier sur le dos et les seins. Il faut signaler que cette hypertrichose est plus rare chez l'homme chez qui on peut même observer le phénomène inverse, chute de la barbe, de la moustache, des cils.

4°. — *L'obésité* est un signe capital et souvent le premier en date. Elle est de type très spécial, localisée à la moitié supérieure du corps, tête et tronc, en particulier à la face arrondie en pleine lune, au cou infiltré de véritables masses adipeuses, à l'abdomen pointant en avant ou tombant sur le haut des cuisses; elle respecte au contraire les hanches, les bras, les jambes et les extrémités. Cette obésité, qui est parfois douloureuse, présente encore cette caractéristique qu'elle semble constituée, outre d'une surcharge graisseuse, d'une infiltration assez analogue à l'infiltration myxœdémateuse en particulier à la face, et d'un œdème sous-cutané qui, indépendamment des œdèmes cardio-rénaux si souvent observés, semble devoir être attribué à l'hypersodémie dont nous reparlerons plus loin. Cette obésité est en général rapidement progressive, à tel point même que dans certains cas on peut parler d'obésité aiguë; elle est plus ou moins importante, mais peut augmenter le poids du corps de 40 % et plus; des poids de 150 kilos ont été observés.

5°. — *L'hypofonctionnement génital* est fréquent mais inconstant. Il consiste chez la femme en frigidité et aménorrhée, chez l'homme en frigidité et impuissance. Il peut aboutir chez l'adolescent à l'atrophie progressive des organes génitaux, chez l'adulte à une inversion sexuelle. Chez certaines malades on a constaté un certain degré d'hypertrophie clitoridienne. Il faut signaler cependant que chez la petite fille on peut observer au contraire une apparition précoce des caractères sexuels secondaires jointe à une menstruation précoce et passagère, et que chez l'adulte une période transitoire d'excitation sexuelle avec métrorragies chez la femme peut précéder la diminution des fonctions génitales.

6°. — *Les troubles du métabolisme calcique* quasi-constants, consistent en hypercalcémie et en ostéoporose diffuse; cette dernière, en général bien visible sur des radiographies systématiques entraîne des douleurs osseuses diffuses au niveau du crâne avec céphalées tenaces, du rachis et des membres, une cyphose ou une cyphoscoliose dorsale progressive avec tassement du tronc et diminution de la taille, des fractures spontanées d'apparition souvent tardive. Ces accidents présente une grande analogie avec ceux de l'oséomalacie et de la maladie osseuse de Recklinghausen.

7°. — *Les vergetures* sont un élément caractéristique du syndrome de CUSHING; elles sont pourprées ou violacées, d'aspect purpurique et même télangiectasique, pou-

vant cependant dans certains cas se décolorer tardivement pour prendre l'aspect habituel blanc nacré. Elles siègent surtout sur la paroi abdominale, sur la racine des membres (hanches, aisselles), plus rarement sur le dos, les bras, les cuisses.

8°. — *Les troubles du métabolisme hydrocarboné* sont fréquents et d'ailleurs variables dans leurs modalités. Si on peut observer des cas typiques de diabète avec ses éléments cardinaux, polyphagie, polydipsie, polyurie, hyperglycémie et glycosurie, plus souvent il n'existe qu'un trouble plus restreint, réduit à une simple glycosurie, une hyperglycémie ou une hypoglycémie. Quand il existe, le diabète se caractérise par sa bénignité qui est celle du diabète gras sans dénutrition, son insulino-résistance (CUSHING et RAAB) et la variabilité spontanée de la glycémie et de la glycosurie.

L'acétonémie peut être observée, mais elle semble indépendante du processus diabétique comme nous le montrerons à la discussion pathogénique.

Les troubles de la glyco-régulation peuvent être latents et révélés seulement par les épreuves d'hyperglycémie provoquée et d'hypoglycémie insulinique qui donnent alors des réactions exagérées.

9°. — *Un syndrome purpurique* peut également apparaître au cours de l'affection en rapport probablement avec une fragilité vasculaire ou des troubles de la crase

sanguine. Le signe du lacet est souvent positif ; l'évolution peut s'émailler d'accidents hémorragiques, ecchymoses spontanées ou faciles, éruptions purpuriques, tendance aux hémorragies cutanées, voire même hémorragies viscérales.

10°. — *Des troubles cardiaques* viennent en général aggraver sérieusement l'état des malades à plus ou moins longue échéance ; ce sont les signes classiques d'asystolie : dyspnée, palpitations, tachycardie, œdèmes des membres inférieurs, ascite, oligurie avec albuminurie et cylindrurie, traduisant une insuffisance myocardique soit primitive, soit secondaire à l'hypertension artérielle, à la sclérose rénale et à la sclérose vasculaire généralisée.

11°. — *Les troubles pigmentaires* signalés consistent en une coloration spéciale rouge brunâtre de la peau en particulier à la face, due à un certain degré d'hyperpigmentation cutanée.

12°. — Enfin *la polyglobulie*, en général légère, qui peut atteindre 6 millions d'hématies et s'accompagner d'hyperleucocytose polynucléaire, est la cause de l'aspect si spécial des téguments de ces malades qui sont des pléthoriques au faciès rouge et congestif, qui présentent de l'acrocyanose et dont la peau, parfois sèche et même ichtyosique, pourprée ou violacée, est semée en outre de taches hémorragiques et de télangiectasies.

Nous venons de passer en revue les douze signes

principaux du syndrome de CUSHING. Il faut y ajouter quelques signes accessoires mais non négligeables cependant. Dans le domaine musculaire on observe généralement dans une première phase une hypertrophie des muscles expliquant l'énergie physique et l'hyperactivité présentées parfois par ces malades au début de leur affection; mais rapidement s'installe une atrophie musculaire diffuse qui entraîne une fatigabilité croissante puis une asthénie profonde aboutissant à la cachexie. Nous ne nous étonnerons pas de trouver dans ce syndrome pluriglandulaire des modifications d'ailleurs peu marquées du métabolisme basal, parfois augmenté, plus souvent diminué. MARANON a observé chez cinq malades de l'hyperuricémie avec manifestations goutteuses. De l'insomnie, des troubles psychiques, ont été signalés, ainsi que des troubles oculaires très divers tels que diplopie transitoire, exophtalmie, diminution de l'acuité visuelle, à l'examen ophtalmoscopique œdème papillaire et hémorragies rétiniennes, enfin hémianopsie bitemporale, cette dernière ne semblant exister, de même que les lésions radiologiques de la selle turcique, que si le syndrome est dû à une tumeur hypophysaire macroscopique comme dans l'observation rapportée par FURTADO et MORATO dans la *Presse médicale* du 19 décembre 1939.

L'évolution du syndrome de CUSHING est fatalement mortelle en 3 à 7 ans, après des poussées successives d'aggravation, soit par cachexie, soit au milieu d'un ta-

bleau d'hypertension intra-crânienne, soit à l'occasion d'une infection intercurrente, soit par complications cardio-rénales.

En conclusion le tableau clinique du syndrome de CUSHING est bien établi, mais des discussions pathogéniques se sont élevées et tout récemment des voix dissidentes nièrent l'origine hypophysaire du syndrome, en attribuant la responsabilité à un hyperfonctionnement, à une hyperplasie ou même à un adénome des glandes surrénales. En particulier MARANON dans son article « Sur la pathogénie du syndrome de CUSHING » publié dans les *Annales d'Endocrinologie* de juillet 1939 (Tome I, n° 3) n'hésite pas à affirmer que l'élément fondamental et parfois même unique est l'hypersurrénalisme, se basant, non seulement sur les révélations anatomiques, mais encore sur des dosages d'hormone cortico-surrénale utilisés par ANDERSON et ses collaborateurs. C'est précisément sur ces méthodes toutes nouvelles de dosage biologique que nous voulons attirer particulièrement l'attention. Dans l'observation que nous allons communiquer, nous avons essayé d'appliquer à la détection de l'hormone cortico-surrénale dans les humeurs de notre malade une technique tout nouvellement décrite par le Professeur Agrégé GIROUD. Nous avons obtenu des résultats qui nous ont semblé intéressants et ont fait l'objet d'une note à la Société médicale des Hôpitaux présentée par Monsieur

BAUDOUIN, Madame LECOMTE et Mademoiselle DREULLE.
C'est ce point personnel que nous nous permettons de
signaler et qui nous a fait attribuer un rôle capital à la
surrénale dans la genèse du syndrome de CUSHING.

OBSERVATION CLINIQUE

Nous allons maintenant exposer l'observation de notre malade. Madame B... S... âgée de 30 ans, sans profession, entre à l'Hôtel-Dieu le 25 avril 1940 sur les conseils de Monsieur le Professeur BAUDOUIN qu'elle a consulté au sujet des troubles suivants :

Aménorrhée depuis janvier 1939;

Augmentation de volume du cou, de la face et du ventre.

ANTÉCÉDENTS :

1°) *Familiaux* : d'une famille originaire de la Somme, son père a été tué à la guerre de 1914, sa mère âgée de 50 ans est bien portante, elle a un frère et une sœur bien portants. Mariée à 24 ans, son mari actuellement bien portant a fait autrefois une pleurésie et une tuberculose testiculaire opérée.

2°) *Personnels* : la malade a fait quelques maladies infantiles sans importance. Réglée pour la première fois à 15 ans, elle est réglée tous les 30 jours, avec parfois 2 à 3 jours d'avance; les règles, abondantes mais indolores, durent 4 à 5 jours, elles sont précédées d'une période de 2 à 3 jours où la malade se plaint de céphalée,

de nervosité, de gonflement et de sensibilité des seins. La malade n'a fait ni grossesse, ni fausse-couche.

HISTOIRE DE LA MALADIE.

Nous faisons remonter le début de la maladie actuelle au mois de septembre 1938, date où apparaît chez notre malade une douleur vive dans la région lombo-iliaque droite accompagnée d'une éruption discrète ayant duré une huitaine de jours et pouvant soulever l'hypothèse rétrospective d'un zona.

Quelques semaines après survinrent des douleurs dans la symphyse pubienne empêchant tout mouvement, douleurs disparues à la suite d'injections intra-dermiques probablement d'histamine.

En janvier 1939 s'installe une aménorrhée totale et définitive, cependant qu'à la date présumée des règles apparaissent chaque mois quelques troubles fonctionnels, bouffées congestives de la face et bourdonnements d'oreille, mais sans gonflement des seins. A ce moment la malade consulte plusieurs médecins dont l'un fait pratiquer de la radiothérapie hypophysaire. Loin d'améliorer la maladie cette thérapeutique est bientôt suivie de l'apparition d'un élargissement progressif du visage en même temps cependant que d'une diminution du poids du corps (62 kg. en septembre 1938 et 54 kg. 400 en avril 1940). un médecin remarque un développement exagéré du corps thyroïde. Puis le ventre grossit, pointant en avant. En même temps apparaissent des vergetures pourprées sur l'abdomen, les seins, la partie supérieure de la face interne des cuisses, et en août 1939 des douleurs dans

le dos, les lombes et le membre inférieur gauche résistant aux calmants habituels. Au début d'avril 1940 la malade commence à se plaindre de céphalée tenace surtout temporale, d'insomnie. Aucune modification de l'acuité visuelle.

EXAMEN CLINIQUE.

L'aspect général de notre malade évoque d'emblée le tableau du syndrome de CUSHING : faciès élargi en pleine lune, obésité du tronc donnant à cette femme l'aspect d'une femme enceinte. Elle a toujours été trapue, brune et fortement velue; un duvet brun siégeait normalement sur son visage et tout son corps, notamment les joues, les lèvres, les bras et les jambes, le ventre et le dos; la malade affirme que ce duvet n'a guère augmenté depuis le début des troubles; cependant, depuis 3 à 4 ans, elle a éprouvé la nécessité de s'épiler la lèvre supérieure et le menton.

La pigmentation, elle, a augmenté, le visage est devenu rouge brunâtre, le corps est entièrement couvert d'une kératose pourprée intense et les membres inférieurs sont fortement congestionnés avec taches hémorragiques variant du pourpre au violet sombre et au brun. Des vergetures siègent sur les seins, les flancs, la face interne des cuisses; elles sont larges, pourpres, variables en nombre et en intensité, mais toujours en progression. Le visage est élargi surtout au niveau des joues; le cou est volumineux en raison d'une part d'une légère hypertrophie du corps thyroïde, d'autre part d'une infiltration par des amas lipomateux.

L'adiposité est également marquée aux épaules, à l'abdomen pointant en avant, contrastant avec l'aspect grêle des membres: les seins sont moyennant gros et tombants: un léger œdème empâte les chevilles, exagéré par la fatigue. La colonne vertébrale est le siège d'une très légère cyphose dorsale et d'une forte lordose lombaire. Le cœur, les poumons et le système nerveux sont normaux. Mais il existe une hypertension artérielle assez marquée, 18-13 au Vaquez.

LES EXAMENS BIOLOGIQUES pratiqués le 27 avril 1940, sont les suivants :

L'urée sanguine est de 0 gr. 40 0/00.

La glycémie est de 0 gr. 91 0/00.

La cholestérolémie est de 1 gr. 92 0/00.

La calcémie est de 0 gr. 085 0/00.

Les urines ne contiennent ni sucre ni albumine.

Le Bordet-Wassermann dans le sang est négatif.

Le métabolisme basal est de — 9 %.

L'examen hématologique donne les chiffres suivants :

Hématies 5.800.000.

Hémoglobine 95 %.

Leucocytes 6.000.

Polynucléaires neutrophiles 70 %.

Polynucléaires éosinophiles 1 %.

Monocytes 2 %.

Petits monocytes neutrophiles 27 %.

Les laboratoires Guillaumin ont pratiqué des dosages

de sodium et de potassium dans les humeurs de notre malade et ont obtenu les chiffres suivants :

Le 28 mai 1940. — Dans le sang :

Na = 3 gr.37 0/00.

K = 0 gr. 143 0/00.

Dans les urines :

Na = 4 gr. 59 par 24 heures.

K = 2 gr. 08 par 24 heures.

Les chiffres du sang sont modifiés dans le sens signalé par ANDERSON et ses collaborateurs, lesquels prétendent que le métabolisme des électrolytes est troublé dans le syndrome de CUSHING : d'après eux le K est diminué (normalement 16 à 22 mgr. % et le Na augmenté (normalement 320 à 330 mgr. %. Par contre les chiffres des urines de notre malade paraissent normaux, alors que les auteurs américains citent une augmentation du K et une diminution du Na dans l'urine.

Le 27 mai 1940, le temps de saignement est de 9 minutes, le temps de coagulation de 18 minutes.

L'examen gynécologique pratiqué par Monsieur FUNCK-BRENTANO révèle un utérus infantile, des ovaires et des annexes normaux, un clitoris normal.

Des examens radiographiques faits en mai 1940 montrent, au crâne une selle turcique petite et d'aspect normal, à la colonne vertébrale outre la présence d'une anomalie congénitale (existence de six vertèbres lombaires) des lésions ostéomalaciques importantes des deux premières vertèbres lombaires qui sont écrasées, décalcifiées et de plus très déformées par quelques becs de perroquets.

Le dosage de l'acide ascorbique urinaire a révélé chez notre malade une saturation rapide par la vitamine C, ce qui semble prouver qu'elle n'était certainement pas en état de carence vitaminique C; or on sait que cette vitamine est mise en réserve dans l'organisme principalement dans la cortico-surrénale.

L'idée du dosage de la cortine dans les humeurs de cette malade nous fut donnée par la lecture de l'article de MARANON dans les *Annales d'Endocrinologie*. Monsieur GIROUD du laboratoire d'histologie de la Faculté déclare à Monsieur BAUDOUIN qu'il met actuellement au point une méthode précise du dosage de la cortine basée sur l'étude de la contraction des mélanophores des écailles de carpe. Le 8 mai lui sont envoyées les urines de 24 heures de la malade et 50 cm³ de sang prélevé à jeûn. L'extraction de la cortine dans l'urine est faite par Monsieur SANTA, du laboratoire de Monsieur CHAMPY, par la méthode au benzène; le 1^{er} résultat paraissant très encourageant un 2^e dosage est pratiqué le 14 mai et montre que l'urine de notre malade contient 200 fois plus de cortine que l'urine d'un sujet normal.

Le résultat fut moins concluant pour le sang et il semble que pour ce liquide organique la technique ait besoin d'être perfectionnée. Néanmoins le résultat très significatif obtenu par l'examen de l'urine nous confirme l'hypothèse de l'origine probablement surrénale du syndrome chez notre malade, d'autant plus que la radiothérapie hypophysaire pratiquée au début de 1939 a été inefficace.

DISCUSSION PATHOGENIQUE

Bien que nous ne puissions présenter que ce cas unique, les recherches biologiques faites avec le plus grand soin par le Professeur Agrégé GIROUD nous semblent apporter un gros appoint dans l'affirmation du rôle capital joué par la surrénale dans la genèse du syndrome de CUSHING. Nous devons rappeler, avant de tenter une mise au point actuelle de la question, les discussions pathogéniques nombreuses qui se sont élevées et s'élèvent encore à ce propos, et si l'on essaie, après examen bibliographique, d'avoir une vue d'ensemble, on constate que les différentes théories successivement défendues et adoptées se sont basées sur des arguments multiples, anatomopathologiques, cliniques, physiologiques, expérimentaux et biologiques. Nous allons essayer d'exposer ces divers arguments, les uns plaidant en faveur de l'origine hypophysaire du syndrome, les autres en faveur de son origine surrénale.

Nous ne nous attarderons pas à retracer l'anatomophysiologie normale de l'hypophyse et de la surrénale de façon détaillée.

Nous rappellerons simplement que la partie glandulaire de l'hypophyse est constituée d'un lobe postérieur sécrétant une ou plusieurs hormones (ocytocine, vasopressine, adiurétine) sans intérêt pour le cas que nous discutons, et d'un lobe antérieur constitué de trois sortes de cellules, chromophobes, éosinophiles et basophiles et sécrétant une multitude d'hormones qui furent successivement découvertes. Les plus importantes sont :

- Les hormones gonadotropes A et B qui agissent sur les glandes sexuelles;

- La thyro-stimuline qui stimule le corps thyroïde;

- La cortico-stimuline qui produit l'hyperfonctionnement de la cortico-surrénale;

- Plusieurs pancréato-stimulines dont l'insulo-stimuline et l'hormone diabétogène.

- Une hormone acétonémiant;

- Une hormone mélanotrope;

- Une hormone de croissance;

- Une hormone du métabolisme des graisses.

Cette énumération déjà longue nous explique que les auteurs aient considéré l'hypophyse comme la glande maîtresse de l'organisme, tenant sous sa dépendance toutes les autres endocrines.

Les capsules surrénales comportent deux zones distinctes embryologiquement, histologiquement et physiologiquement :

- La zone corticale, d'origine mésodermique, riche

en enclaves lipoïdiques, sécrète l'hormone cortico-surrénale ou cortine.

— La zone médullaire, d'origine ectodermique, constituée de cellules chromaffines qui sont des éléments sympathiques ayant subi une différenciation glandulaire, sécrète l'adrénaline dont les propriétés cardio-toniques et vaso-constrictives sont bien connues.

Ayant fait ainsi un très bref résumé anatomo-physiologique, nous allons pouvoir exposer les différentes phases parcourues par les discussions pathogéniques du syndrome de CUSHING.

Première période :

LA PATHOGÉNIE HYPOPHYSAIRE

CUSHING, après avoir réalisé la synthèse clinique de son syndrome, supposa que son origine résidait dans un état adénomateux, localisé ou diffus, des cellules basophiles du lobe antérieur de l'hypophyse, considérant le basophilisme comme le *primum movens* de tous les autres troubles glandulaires observés. En effet dans huit cas sur seize, l'autopsie révéla l'existence d'une tumeur hypophysaire dont cinq adénomes basophiles certains. Ultérieurement la découverte des multiples hormones hypophysaires mentionnées plus haut permit aux auteurs d'abonder dans l'hypothèse de CUSHING par l'explication rationnelle de la plupart des éléments du syndrome dont il était dès lors facile de donner une classification patho-

génique. On considéra que l'hyperbasophilisme était le point de départ d'un dysfonctionnement glandulaire multiple.

L'hypersécrétion de gonado-stimuline que l'on a pu déceler dans l'urine des malades atteints de syndrome de CUSHING (RAAB et ses collaborateurs) produit une hyperexcitation des glandes génitales expliquant les métrorragies transitoires par hyperfolliculinémie, l'hypoménorrhée par hyperlutéinisation, aboutissant finalement à une suppression fonctionnelle (aménorrhée, frigidité et impuissance).

L'hypersécrétion de cortico-stimuline entraîne un hyperfonctionnement ou même une hyperplasie adénomateuse de la cortico-surrénale, responsable de l'hirsutisme, de l'hypercholestérolémie, des vergetures, troubles que l'on peut produire expérimentalement par des injections répétées d'extrait cortico-surrénal. De l'hyperépiphrie dépendraient également l'obésité à topographie si spéciale, l'hypertension artérielle que certains auteurs (BAUER) attribuent à l'action catalytique du cortex surrénal sur l'adrénaline, l'infiltration œdémateuse liée à la rétention des ions sodium dans l'organisme comme nous le montrerons plus loin.

L'hypersécrétion de thyro-stimuline entraîne une hyperthyroïdie avec ses signes classiques de goître, exophtalmie, tachycardie, tremblement.

L'excès de parathyro-stimuline est responsable de

l'hypercalcémie, de l'ostéoporose et de ses conséquences. A ce propos signalons qu'en 1933 ASKANASY et. RUTISHAUSER publièrent (*Virchow's Arch.* t. 291, p. 653) un cas de décalcification osseuse grave en rapport avec non pas un hyperfonctionnement des parathyroïdes, mais avec une hyperthyroïdie.

L'excès d'hormone acétonémiant explique l'acétonurie.

L'hypersécrétion d'hormone diabétogène ou d'insulostimuline est la cause soit du diabète, soit de l'hypoglycémie.

L'excès d'hormone mélanotrope est responsable des troubles pigmentaires.

Enfin la polyglobulie peut être d'origine hypophysaire comme l'ont signalé divers auteurs.

Deuxième période :

LE DOUTE ÉMIS SUR LA PATHOGÉNIE HYPOPHYSAIRE

Ainsi donc les recherches faites sur les divers mécanismes endocriniens semblaient confirmer l'hypothèse de CUSHING, puisque la plupart des éléments de son syndrome furent successivement expliqués à la lumière de la découverte de nouvelles hormones. Mais la complexité extrême de ces mécanismes hormonaux, les interréactions glandulaires multiples observées en physio-pathologie endocrinienne, permettent de ne pas s'étonner du doute qui surgit sur l'origine hypophysaire du syndrome dès les premières observations qui suivirent celles de Cus-

HING. Les faits qui déclenchèrent les controverses sont d'ordre clinique, anatomo-pathologique et biologique.

I. — *Faits cliniques.*

Le syndrome décrit par CUSHING était depuis longtemps connu. En effet KOOKE en 1756 et surtout APERT en 1910 et GALLAIS en 1911, l'avaient déjà décrit. Le tableau de l'hirsutisme ou virilisme d'APERT dû à une tumeur surrénale rappelle beaucoup celui du syndrome de CUSHING avec son obésité à localisation analogue, son hypertension artérielle, ses troubles génitaux (menstruation précoce et transitoire, aménorrhée, hypertrophie clitoridienne), enfin son hypertrophie musculaire bientôt suivie d'atrophie accompagnée d'asthénie et de troubles psychiques. Le syndrome surréno-génital de GALLAIS, dû à une tumeur surrénale embryonnaire, est encore appelé pseudo-hermaphrodisme surrénal parce qu'il consiste en la coïncidence d'organes génitaux internes féminins et de caractères sexuels secondaires masculins (pilosité masculine, clitoris péniforme simulant une verge avec hypospadias). Ces descriptions ont, nous le voyons, beaucoup de points communs avec le syndrome de CUSHING. D'ailleurs il est assez curieux de faire remarquer que CUSHING lui-même en 1912 attribua à une altération primitive des capsules surrénales un cas d'obésité douloureuse accompagnée d'hypertrichose, d'aménorrhée et d'exagération des caractères sexuels secondaires. En 1915

PENDE décrivait dans la première édition de son livre « l'adiposité hypercorticale ».

De 1923 à 1929 RUTISHAUSER observa un cas d'obésité localisée à la moitié supérieure du corps, accompagnée d'aménorrhée, de grosse hypertension artérielle, d'hypertrichose, de douleurs osseuses, pour lequel le Professeur ROCH de Genève posa le diagnostic de tumeur surrénale; l'autopsie montra seulement des surrénales un peu augmentées de volume dont l'écorce était le siège d'une hyperplasie nodulaire avec cellules très riches en lipoïdes. Et c'est seulement quatre ans après que RUTISHAUSER, à la lecture de l'article de CUSHING, pensa qu'il pouvait s'agir d'un basophilisme hypophysaire et, ayant fait pratiquer l'examen histologique de l'hypophyse qu'il avait gardée, découvrit en effet un adénome basophile. Cette anecdote évidemment peut sembler en faveur de la pathogénie hypophysaire puisque l'anatomo-pathologie permit en quelque sorte de redresser une erreur de diagnostic; mais en réalité elle prouve d'une part la grande analogie clinique du syndrome de CUSHING avec d'autres syndromes antérieurement décrits et classés au chapitre des maladies surrénales, d'autre part la concomitance des lésions des deux glandes sans qu'on puisse attribuer plus d'importance à l'une plutôt qu'à l'autre, puisque les examens histologiques révélèrent à la fois une hyperplasie basophile hypophysaire et une hyperplasie cortico-surrénale.

En 1932 MARANON dans *Galicia Medica*, en 1935 BAUER dans *Klinische Wochenschrift*, décrivent une obésité surrénale absolument analogue à celle du syndrome de CUSHING.

II. *Faits anatomo-pathologiques.*

En conséquence le syndrome était parfaitement connu depuis plusieurs années déjà quand CUSHING ajouta à sa synthèse clinique l'interprétation pathogénique de son origine hypophysaire, interprétation très discutable en son essence même puisqu'elle n'est basée que sur quelques vérifications nécropsiques.

Nous allons donner la liste des seize cas étudiés par CUSHING :

Cas n° 1 : pas d'autopsie.

Cas n° 2 : à l'autopsie, hypophyse et thyroïde normales, hypertrophie considérable du cortex de la surrénale gauche.

Cas n° 3 : adénome hypophysaire, adénome cortico-surrénal, hypertrophie thyroïdienne.

Cas n° 4 : tumeur pituitaire portant sur les lobes intermédiaire et postérieur avec par contre atrophie du lobe antérieur. Colloïde abondante dans un corps thyroïde petit. L'état des surrénales n'est pas signalé.

Cas n° 5 : pas d'autopsie.

Cas n° 6 : adénome basophile, légère hypertrophie de la médullo-surrénale, corps thyroïde normal.

Cas n° 7 : adénome basophile, hypertrophie des surrénales (20 gr.) mais sans modification histologique, hypertrophie du corps thyroïde, persistance du thymus (chez une femme de 28 ans).

Cas n° 8 : pas d'autopsie.

Cas n° 9 : aucun examen histologique des glandes surrénales, pinéale et pituitaire.

Cas n° 10 : adénome basophile, thyroïde riche en colloïde, les surrénales étaient putréfiées.

Cas n° 11 : amélioration obtenue par la radiothérapie hypophysaire.

Cas n° 12 : adénome pituitaire d'un type indéterminé, hyperplasie surrénale, thyroïde petite.

Cas n° 13 : adénome basophile, petites glandes surrénales, thyroïde normale.

Cas n° 14 : adénome basophile, goître du type adénomateux.

Cas n° 15 : grosse amélioration obtenue par la radiothérapie hypophysaire.

Cas n° 16 : pas de tumeur surrénale à l'intervention chirurgicale exploratrice.

Pour soutenir son hypothèse CUSHING invoque les six cas de sa série de seize dont dix autopsiés où fut trouvé un adénome basophile de l'hypophyse.

L'élément de la discussion doit donc porter tout d'abord sur l'analyse minutieuse des comptes-rendus né-

cropsiques. On peut éliminer, comme n'ayant aucune valeur pathogénique certaine par vérification histologique ni dans le sens hypophysaire ni dans le sens surrénal, les cas n° 1, n° 5, n° 8, n° 11, n° 15 où l'autopsie n'a pas été faite, le cas n° 16 où aucune lésion macroscopique des surrénales ne fut constatée à l'intervention exploratrice. Dans ces six cas donc manque l'examen histologique dont on sait la valeur capitale tant pour l'hypophyse que pour la surrénale. On sait en effet que l'hypophyse est macroscopiquement normale dans le syndrome de CUSHING et qu'il est nécessaire pour trouver l'adénome d'étudier minutieusement la glande par des coupes en série et au besoin même par une numération des cellules basophiles. Le même argument peut s'appliquer à la surrénale dont l'hyperfonction ne se rapporte pas toujours à de volumineux adénomes mais seulement à des lésions microscopiques n'altérant ni les dimensions ni l'aspect macroscopique des glandes; ces adénomes, qu'ils soient corticaux ou médullaires sont parfois infimes et de plus ils peuvent exister en dehors des glandes principales, dans des nodules accessoires échelonnés autour de ces dernières et le long du sympathique; leur valeur fonctionnelle, selon MARANON, est aussi certaine que celle des microscopiques adénomes basophiles de l'hypophyse. Or l'investigation anatomique complète du système surrénal est très difficile et en conséquence n'est certainement pas toujours pratiquée avec la minutie désirable.

La critique que nous venons de porter au sujet de ces six premiers cas doit s'appliquer au cas n° 10 où les surrénales étaient putréfiées, et aux cas n° 13, n° 14 et n° 4, où il n'est pas fait mention dans l'autopsie de l'état des surrénales, les trois premiers correspondant à des adénomes basophiles; quant au cas n° 4 il nous paraît, permettons-nous de le dire en passant, un peu atypique puisqu'il s'agirait d'une tumeur du lobe postérieur avec atrophie du lobe antérieur. Enfin le cas n° 9, où aucune modification histologique quelconque ne fut trouvée, ne peut donc nous aider dans nos recherches. De ce qui précède nous pouvons conclure que sur les seize cas de CUSHING, onze sont sans valeur absolue pour une affirmation pathogénique puisqu'aucun examen microscopique ni même parfois macroscopique n'a pu être sérieusement pratiqué. Parmi les cinq cas restants nous trouvons au contraire en faveur de l'origine surrénale des arguments frappants. Le cas n° 12 était un adénome pituitaire de type indéterminé accompagné d'hyperplasie surrénale, le cas n° 3 un adénome double hypophysaire et cortico-surrénal, le cas n° 6 un adénome basophile accompagnée d'un développement exagéré de la médullo-surrénale, enfin les cas n° 2 et 7, où l'examen histologique de l'hypophyse n'est pas mentionné, des adénomes surrénaux probables puisque dans le cas n° 2 fut constatée une hypertrophie considérable de la surrénale gauche et dans le cas n° 7 une hypertrophie des deux surrénales dont l'une pesait 20 grammes.

La discordance anatomo-pathologique des différents cas, que nous avons démontrée pour les observations de CUSHING, existe également dans toutes les publications faites depuis cet auteur. C'est ainsi qu'on a rencontré, outre les cas de basophilisme hypophysaire cliniquement et anatomiquement concordants :

— Des cas de syndrome de CUSHING avec adénome basophile et adénome cortico-surrénal;

— Des cas avec adénome éosinophile (REICHMANN, HORNECK);

— Des cas avec adénome chromophobe (FULLER et RUSSEL, BETTONI), et plus contradictoirement encore :

— Des cas de syndrome de CUSHING dans lesquels on n'a trouvé aucune lésion anatomique ni histologique;

— Des cas avec adénome cortico-surrénal primitif, en particulier une observation de MOECHLING et BATES et deux observations de MARANON.

FURTADO et MORATO dans leur article de la *Presse médicale* du 19 décembre 1939 prétendent que dans plus de 40 % des syndromes de CUSHING on ne trouve pas d'altération hypophysaire de type basophile. MARANON dans les *Annales d'Endocrinologie* de juillet 1939 dit en substance : « Dans la littérature actuelle il y a plus de dix observations bien étudiées et parmi elles les deux que nous exposons, qui reproduisent le syndrome de CUSHING et dans lesquelles l'hypophyse soigneusement examinée se trouva absolument normale ». Bien plus

le basophilisme hypophysaire est loin d'être une lésion spécifique de ce syndrome; en effet il peut s'agir, comme nous l'avons déjà vu, d'un tout autre type d'adénome, qu'il soit éosinophile, chromophobe ou indifférencié. A cet argument histologique peut s'ajouter un argument expérimental, car s'il faut en croire MARANON « il n'y a pas une seule expérience qui démontre que les extraits de lobe antérieur d'hypophyse ou ses hormones isolées agissent sur le métabolisme général et sur le métabolisme des graisses dans une forme capable d'expliquer la production d'un engraissement comme celui du syndrome de CUSHING ». D'autre part il existe des adénomes basophiles sans aucune traduction clinique; COSTELLO par exemple, parmi 1.000 cadavres de diverses maladies trouva 7 % d'adénomes basophiles; de même SUSMAN a trouvé de ces adénomes dans 8 % de ses cas; le même fait a été observé par MARANON dans son Institut de Pathologie de Madrid, en particulier chez des malades ayant présenté des cardiopathies, des maladies rénales, des hémorragies cérébrales, des syndromes de PARKINSON, sans le moindre signe de syndrome de CUSHING.

En conclusion on peut dire qu'il existe toute une série de faits contraires à l'hypothèse du rôle primordial de la lésion hypophysaire dans le syndrome de CUSHING. Il est difficile de déterminer en révisant la bibliographie la proportion exacte de lésions hypophysaires et de lésions surrénales, car nous avons vu que la

majorité des cas étaient histologiquement incomplets, cependant on peut affirmer que le nombre de lésions surrénales est supérieur à celui des lésions hypophysaires.

Troisième période :

LA PATHOGÉNIE SURRÉNALE

Il est curieux et intéressant de noter qu'il s'agit en quelque sorte d'un retour à une phase première où le tableau clinique du syndrome de CUSHING, appelé tour à tour par les cliniciens hisutisme, virilisme, obésité ostéoporotique, diabète des femmes à barbe, était attribué par certains à un hyperfonctionnement de la cortico-surrénale, sur la constatation de cancers ou d'adénomes de cette glande et en raison de la disparition des troubles après exérèse chirurgicale.

Actuellement on peut dire que le rôle primordial des surrénales s'appuie sur le fait que la presque totalité des cas de syndrome de CUSHING présentent une lésion hyperplasique des glandes surrénales

soit associée à l'adénome basophile de l'hypophyse;

soit comme lésion unique;

soit associée à d'autres lésions endocriniennes, thyroïdienne, épiphysaire, thymique, parathyroïdienne, pancréatique, génitale.

Aux arguments cliniques et anatomo-pathologiques que nous avons exposés viennent s'ajouter des recherches

toutes récentes d'ordre biologique qui, nous ayant semblé intéressantes du fait qu'elles apportaient un appoint diagnostique du vivant des malades, ont retenu particulièrement notre attention et constituent le point capital sur lequel nous voulons insister. Ces données biologiques nouvelles permettent d'affirmer de plus en plus l'origine surrénale et non hypophysaire du syndrome. Nous allons exposer successivement trois catégories de faits biologiques plaidant en faveur de cette hypothèse :

- 1°) Le métabolisme des électrolytes sodium et potassium;
- 2°) Le dosage de l'acide ascorbique;
- 3°) Le dosage de l'hormone cortico-surrénale.

I. — *Le métabolisme des électrolytes, ions sodium et potassium.*

En 1934-1935 MARANON publia dans « *Sesiones del Instituto de Patologia Medica del Hospital provincial de Madrid* » les trois premiers cas de syndrome de CUSHING avec hypersodémie et potassémie normale, c'est-à-dire une formule inverse de celle de l'insuffisance surrénale. En 1933 LOEB (Proc. Soc. Exp. Biol. a Med. 1933) et en 1934 ZWEMER et SULLIVAN (*Endocrinology*) remarquèrent que l'hypersécrétion de cortine déterminait dans l'organisme la rétention de l'ion sodium et en conséquence une rétention aqueuse. En 1939 MAC QUARTRIE et ses collaborateurs dans *Endocrinology* confirmèrent ces données. L'hypersodémie contribuerait ainsi à expliquer dans

le syndrome de CUSHING l'augmentation de poids, la fréquence de l'ascite et des œdèmes, de même que l'importance du régime hypochloruré dans le traitement. Le phénomène inverse est observé chez les addisonniens où l'hyposodémie explique la maigreur, la déshydratation et le bénéfice apporté par le régime hyperchloruré. En octobre 1938, dans *Endocrinology*, EVELYN ANDERSON et ses collaborateurs, dans le but d'appuyer l'hypothèse que le syndrome de CUSHING résulte d'une surproduction d'hormone cortico-surrénale cherchèrent à leur tour à prouver que le métabolisme des électrolytes était modifié dans le sens contraire à celui de l'insuffisance surrénale. Nous reproduisons ci-dessous le tableau de leurs résultats.

Etude du Na et du K dans les maladies de CUSHING et d'ADDISON.

	Sérum sanguin		Excrétion urinaire	
	Sodium	Potassium	Sodium	Potassium
	mgr./100 cc.	mgr./100 cc.	gr. 24 h.	gr. 24 h.
Malade M... B... (M. CUSHING) ..	326	16	2,8	9,9
Malade N... H... (M. CUSHING) ..	314	14,4	2,8	3,4
Malade R... L... (M. CUSHING) ..	348	14	1,5	4,1
Malade H... L... (M. ADDISON) ..	217	24,8	3,9	2,5
Sujet normal	320 à 330	16 à 22	3 à 5	1 à 3

L'examen de ce tableau permet donc de conclure que, dans l'ensemble, il y a dans le syndrome de CUSHING hypersodémie et hyposodurie d'une part, hypopotassémie et hyperpotassurie d'autre part.

D'autres auteurs, JOHNSON et ZIEGLER, observèrent qu'un régime riche en potassium avait amené chez un malade une baisse de la pression artérielle, une diminution du poids et une accalmie des céphalées et des douleurs. Chez la malade dont nous présentons l'observation nous fîmes faire par les laboratoires Guillaumin des dosages de Na et de K; les chiffres du sang sont effectivement modifiés dans le sens indiqué par ANDERSON, par contre les chiffres des urines sont sensiblement normaux.

II. — *Dosage de l'acide ascorbique.*

Nous avons signalé dans notre observation que le dosage de l'acide ascorbique dans les urines de notre malade avait révélé chez elle une saturation rapide par la Vitamine C. On sait que chez les espèces carençables, en particulier chez l'homme dont l'organisme est incapable de faire la synthèse de la vitamine C, ce sont les aliments, surtout les fruits et les légumes verts, qui assurent l'apport vitaminique dans l'organisme. La vitamine C, absorbée par l'intestin, est irrégulièrement distribuée dans l'organisme. Cette répartition a fait l'objet des recherches de GIROUD et LEBLOND (Thèse de LEBLOND. Paris 1934) qui montrèrent la richesse en acide ascor-

bique de la cortico-surrénale (celle de la médullo-surrénale ne pouvant être décelée par la méthode au nitrate d'argent acide mais par le réactif de TILLMANS), du lobe antérieur de l'hypophyse, du corps jaune, des capillaires, la pauvreté du foie, des reins, du cerveau. Le dosage de l'acide ascorbique est basé sur son pouvoir antiscorbutigène chez le cobaye. Sans permettre le dosage, sa détection histo-chimique par la méthode au nitrate d'argent acide de GIROUD et LEBLOND, donne des indications pratiques sur la teneur des divers organes en acide ascorbique. Très récemment, à la séance du 4 mai 1940 de la Société de Biologie, GIROUD, SANTA et MAGD. MARTINET signalèrent que l'acide ascorbique intervenait dans le fonctionnement de la cortico-surrénale et que les variations de l'homme corticale se faisaient en fonction de celles de l'acide ascorbique, comme pouvaient le faire prévoir les signes d'insuffisance surrénale observés au cours de l'avitaminose C (tels que asthénie, œdèmes, augmentation de l'acide lactique du muscle, diminution du glycogène, diminution de l'acide créatine-phosphorique). Les auteurs firent des dosages quantitatifs précis d'hormone surrénale dans l'extrait cortical par la méthode de SANTA et VEIL basée sur la semi-contraction spécifique de la cellule pigmentaire de l'écaille isolée de *Cyprinus Carpio* et trouvèrent que la teneur en hormone corticale diminuait progressivement avec les progrès de la carence, donc qu'elle dépendait bien de l'apport en acide as-

corbique. De ces résultats on peut conclure à la vraisemblance du phénomène inverse, à savoir la saturation en acide ascorbique d'un organisme riche en hormone cortico-surrénale, phénomène que présente notre malade hypersurrénale, comme nous allons le montrer au chapitre suivant.

III. — *Le dosage de l'hormone cortico-surrénale.*

Déjà en 1936 JORES dosa l'hormone cortico-surrénale dans le sang de certains malades atteints de syndrome de CUSHING par la méthode qu'il a décrite d'injection à la souris et la trouva considérablement augmentée. Plus récemment en 1938 ANDERSON et ses collaborateurs, dans l'article d'*Endocrinology* cité plus haut, signalèrent des résultats analogues : d'une part les extraits benzéniques du sang de trois malades atteints de syndrome de CUSHING se révélèrent capables de prolonger la survie, au-delà de celle des animaux témoins, de souris décapsulées; d'autre part un cm³ de sang de ces malades avait la même activité que 4 à 6 grammes d'écorce de glande surrénale fraîche, et l'extrait de l'urine de 24 heures de l'un d'entre eux équivalait à 400 grammes de glande fraîche; normalement GROLLMAN et FIROR n'ont trouvé dans l'urine qu'une faible quantité de substance d'effet cortine équivalant environ à 0 gr. 50 de glande fraîche.

Le dosage de la cortine chez notre malade fut pratiqué par le Professeur Agrégé GIROUD au laboratoire

d'Histologie de la Faculté. Nous ne pouvons mieux faire que de transcrire le texte de la communication faite à la Société de Biologie le 4 mai 1940 par GIROUD, SANTA et MAGD. MARTINET, sur le microdosage biologique de l'hormone cortico-surrénale (Comptes-rendus des Séances de la Société de Biologie 1940, Tome 134, n° 5, page 20) : « Les méthodes biologiques habituelles de dosage de la cortine nécessitent des quantités appréciables de substance. On connaît le test de la survie des animaux surrénalectomisés, le test de la fatigabilité musculaire, le test de la résorption du glucose, enfin celui de l'évolution des glucides. Nous avons voulu utiliser des méthodes plus sensibles. Pour cela nous avons utilisés le test de M. SANTA et Catherine VEIL qui peut servir même avec des traces de matière. Ce test consiste dans la semi-contraction spécifique de la cellule pigmentaire de l'écaille isolée de *Cyprinus carpio*. Sa spécificité repose sur toute une série de preuves. On sait classiquement que les mélanophores se dilatent sous l'action d'une hormone hypophysaire (l'hormone mélanophoro-dilatatrice) et qu'ils se contractent sous l'action de l'adrénaline. Sous l'action de l'hormone corticale ils entrent en un état de semi-contraction qui ne peut être confondu d'aucun point de vue avec la contraction adrénalinique. La réaction à l'adrénaline est rapide et elle aboutit à une contraction totale, la cellule pigmentée primitivement ramifiée et étoilée prenant un aspect sphéroïde. L'hormone

corticale au contraire agit lentement, la réaction agoutit à un état intermédiaire qui mérite le nom de semi-contraction. De plus, la réaction adrénalinique s'effectuant selon la loi du tout ou rien comme Catherine VEIL l'a montré, il n'y a donc plus moyen de supposer que la semi-contraction puisse en aucun cas correspondre à une action adrénalinique faible. D'autre part divers faits paraissent prouver que l'adrénaline n'existe pas normalement dans le cortex surrénal. D'ailleurs, si les doutes étaient possibles, l'adrénaline peut être supprimée par des traitements convenables de l'extrait : absorption par la permatite ou oxydation à pH élevé. Dans ce cas la réaction corticale subsistant elle ne pourrait non plus être attribuée à des traces d'adrénaline. La semi-contraction n'est donnée que par les extraits de la cortico-surrénale; les extraits des autres organes déterminent au contraire une dilatation. Ces épreuves ont été effectuées microscopiquement sur la cellule isolée mais elles ont été de plus contrôlées photométriquement. Enfin, et ce qui paraît péremptoire, cette semi-contraction est donnée par la désoxycorticostérone et son acétate, c'est-à-dire par l'hormone corticale synthétique. Inversement, même les substances ou hormones voisines (cholestérol, testostérone, progestérone, oestradiol) ne donnent pas cette réaction.

Le test apparaît donc bien spécifique. Pour l'utiliser comme méthode de dosage, il suffit de rechercher quel

degré de dilution supporte un extrait pour atteindre le seuil au-dessous duquel la réaction disparaît. Ce degré de dilution mesure la concentration hormonale primitive de l'extrait. Les extraits sont préparés aux dépens de fragments de cortex prélevés sur pièce congelées à la neige carbonique et broyés dans du sérum physiologique. Après 3 heures de contact les extraits sont centrifugés et utilisés. Nous avons employé deux méthodes voisines. La première a consisté simplement à rechercher microscopiquement la semi-contraction avec des extraits de plus en plus dilués jusqu'à atteindre le seuil au delà duquel la contraction ne s'observe plus; la dilution permet d'apprécier la teneur en hormone de l'extrait. La deuxième technique n'est qu'un complément commode de la première. Elle consiste dans l'observation photométrique des phénomènes. Les cellules pigmentaires formant en effet avec leurs prolongements un véritable écran d'une opacité donnée. Lorsque les cellules entrent en semi-contraction, leur pigment affluant vers leur centre, les prolongements pigmentaires raccourcissent, les espaces dépourvus de pigment augmentent et l'opacité du système diminue. On peut observer avec un photomètre la variation d'opacité, somme de toutes les variations cellulaires. Par la méthode des dilutions nous avons cherché le seuil au-dessous duquel l'opacité de l'écran formé par les cellules reste stable, c'est-à-dire à partir duquel les cellules n'entrent plus en semi-contraction. Le degré de dilution

mesure encore la concentration primitive en hormone de l'extrait. Cette micro-méthode permet de doser facilement la quantité d'hormone contenue dans 1 milligramme ou même moins de cortico-surrénale.

C'est donc cette méthode qui fut utilisée pour doser la cortine dans l'urine et dans le sang de notre malade. Si le résultat ne fut pas concluant pour le sang, pour lequel la technique a encore besoin d'être perfectionné, il le fut nettement au contraire comme nous l'avons déjà dit pour l'urine qui contenait 200 fois plus de cortine qu'une urine normale.

CONCLUSIONS PATHOGÉNIQUES

Les différents arguments biologiques que nous venons d'exposer, venant s'ajouter à tous les autres d'ordre clinique, physiologique et anatomo-pathologique, semblent devoir nous permettre de conclure au rôle fondamental joué par les glandes surrénales dans la pathogénie du syndrome de CUSHING, nous ralliant ainsi à l'opinion du Professeur MARANON, qu'il avait émise dès 1936 dans son rapport aux Journées de Cardiologie de Royat et qu'il affirme cette fois définitivement dans son article des *Annales d'Endocrinologie* de Juillet 1939. Les lésions des surrénales se sont révélées si fréquentes et si importantes dans un grand nombre de cas indubitables de syndrome de CUSHING que MARANON n'hésite pas à inclure

nosographiquement cette affection dans la série des maladies surrénales sous le nom « d'obésité pléthorique hypersurrénale ». Comment la plupart des cliniciens ne se rangeraient-ils pas facilement à cet avis en constatant combien il semble évident d'attribuer à l'hypersurrénalisme la plupart des éléments essentiels du syndrome, à savoir l'obésité caractéristique, l'hirsutisme, l'hypertension artérielle, l'hypercholestérolémie, les troubles génitaux, les troubles du métabolisme hydrocarboné, l'infiltration œdémateuse et les troubles pigmentaires ? Certains auteurs adoptent une position éclectique et prétendent qu'il faut incriminer tantôt l'hyperfonction surrénale, tantôt l'hyperfonction hypophysaire. Certains même, tels que MADREI et WERNES (*Med Klin.* 1934) ont proposé une manière de différencier cliniquement l'un et l'autre cas. Mais cette discrimination est très difficile sinon impossible; par exemple les vergetures cyanotiques soi-disant caractéristiques du basophilisme s'observent dans des cas où l'hypophyse est de toute certitude normale; et d'ailleurs HORNECK est parvenu à reproduire expérimentalement ces vergetures en injectant à l'animal des doses massives d'extrait cortical. De même l'ostéoporose attribuée également au basophilisme, peut exister dans des cas où l'hypophyse était rigoureusement normale. Enfin l'hypertrichose, signe classique d'hypersurrénalisme, peut être très discrète dans certains cas de lésion surrénale patente et pure.

Certes on pourrait théoriquement admettre, puisque l'anthypophyse sécrète une hormone surrénotrope, l'existence de deux catégories dans le syndrome de CUSHING, l'une ou l'hyperplasie surrénale serait primitive, l'autre où elle serait secondaire à l'hyperplasie basophile de l'hypophyse. Mais, même en admettant cette notion théorique, c'est toujours en dernier ressort à la surrénale qu'il faut imputer la responsabilité du syndrome, puisqu'on sait aujourd'hui que dans de nombreux cas de basophilisme évident, le syndrome de CUSHING ne se présente pas s'il n'existe pas d'hyperplasie surrénale concomitante.

Il serait également logique de penser avec ZONDEK que le basophilisme pourrait être secondaire à l'hyperplasie surrénale; mais on n'a pu produire expérimentalement ni chez le chien ni chez le lapin la moindre hyperplasie basophile par des injections de cortine.

Pour toutes ces raisons, il nous paraît légitime de rejeter tout éclectisme et d'admettre que le syndrome de CUSHING est un syndrome pluriglandulaire où l'altération basophile de l'hypophyse, quand elle existe, n'a que le caractère occasionnel des autres altérations thyroïdienne, parathyroïdienne, pancréatique, thymique ou génitale. Le syndrome est toujours le même dans ses caractères fondamentaux et ses différentes formes cliniques dépendent, non pas de la présence ou de l'absence de basophilisme, mais soit de l'association plus ou moins variée des divers troubles endocriniens, soit de la localisation

de la lésion surrénale; en effet selon le cas il peut s'agir ou bien d'une hyperplasie médullaire faisant dominer l'hypertension artérielle dans le tableau clinique, ou bien d'une hyperplasie corticale où l'hypertension passe au second plan. De même l'hirsutisme est variable, d'autant plus marquée qu'il persiste dans la cortico-surrénale plus de « zone androgénique » disparaissant normalement à l'âge fœtal, ou qu'il y a plus de cellules fuchsinophiles de Vines.

DEDUCTIONS THERAPEUTIQUES

Les conclusions auxquelles nous sommes arrivés nous permettent de tenter chez les malades atteints de syndrome de CUSHING, une thérapeutique dirigée contre les surrénales. C'est ce que nous avons fait chez la femme dont nous avons présenté l'observation, d'autant plus qu'aucune amélioration ne s'était manifestée à la suite d'irradiations hypophysaires faites sur les conseils d'un des médecins traitants.

Cette attitude thérapeutique fut évidemment très légitime puisque, depuis la synthèse et la théorie hypophysaire donnée par CUSHING de son syndrome, il avait paru logique à tous les auteurs de tenter une action freinatrice sur la prolifération des cellules basophiles du lobe antérieur par la radiothérapie hypophysaire. Certes, des améliorations ont pu être observées par cette thérapeutique mais, devant son échec certain chez notre malade, nous avons orienté nos efforts sur la glande qui nous a semblé être le plus responsable des signes pathologiques observés, à savoir la surrénale. L'intervention chirurgicale fut longuement discutée et même presque décidée

avec les chirurgiens; mais elle fut malheureusement abandonnée devant l'aggravation croissante de la situation militaire de notre pays en ce mois de mai 1940 et l'incertitude de la persistance du fonctionnement normal des services hospitaliers. C'est alors que Monsieur le Professeur BAUDOUIN abandonna momentanément l'idée de l'intervention pour s'en tenir provisoirement à une thérapeutique plus simple et pourrions-nous dire plus ambulatoire. La malade fut alors confiée à Monsieur DUHEM, chef de service de radiologie de l'Hôtel-Dieu, qui commença aussitôt, dès le 31 mai, la radiothérapie des deux surrénales. La malade à l'heure actuelle a subi 20 séances à raison de 2 séances par semaine de chaque côté; chaque séance ayant été de 150 r elle a reçu en tout 1.500 r sur chaque glande. Une légère amélioration a suivi cette thérapeutique; elle a maigri de 1 kilog. elle est moins congestionnée et légèrement moins pigmentée au visage, ses céphalées ont complètement disparu, les masses lipomateuses du cou ont légèrement fondu; les vergetures pourprées et les douleurs lombaires subsistent mais les taches purpuriques sont moins marquées et moins nombreuses; la pression artérielle est tombée de 18 1 2, 14 1/2 à 16 1/2 au Vaquez; la polyglobulie a diminué de 300.000 hématies.

Nous ne voudrions pas terminer ce chapitre thérapeutique sans rappeler l'importance du régime déchloruré dont nous avons démontré plus haut l'utilité, et l'intérêt

que pourrait présenter une thérapeutique par les sels de potassium. Dans certains cas d'ostéoporose marquée on a obtenu de bons résultats des injections de parathyrone associée à la médication calcique. Enfin nous ajouterons que dans les quelques cas de syndrome de CUSHING où il existe des signes nets de tumeur macroscopique de l'hypophyse, en particulier une hémianopsie bitemporale, des signes d'hypertension intracrânienne, des lésions radiologiques de la selle turcique, la thérapeutique hypophysaire s'impose et l'ablation chirurgicale de la tumeur doit être tentée.

CONCLUSIONS

I. — Nous présentons un cas très typique de syndrome de CUSHING se traduisant par les symptômes essentiels suivants :

Hypertension artérielle;
Augmentation légère de la cholestérolémie;
Hypertrichose;
Obésité localisée à la moitié supérieure du corps;
Hypofonctionnement génital;
Ostéoporose avec douleurs osseuses;
Vergetures cyanotiques;
Taches purpuriques avec augmentation des temps de saignement et de coagulation;
Hyperpigmentation cutanée;
Polyglobulie.

II. — Nous avons pratiqué chez cette malade des examens biologiques intéressants au point de vue du diagnostic pathogénique. Ce sont :

1°) *Le dosage des électrolytes dans le sang*, qui a révélé une hypersodémie et une hypopotassémie, formule caractéristique de l'hyperfonctionnement surrénal.

2°) *Le dosage de l'acide ascorbique dans l'urine* qui a montré une saturation rapide par la Vitamine C, preuve

de la richesse particulière de l'organisme de cette malade en acide ascorbique dont on sait la mise en réserve élective dans les capsules surrénales et dont le taux varie en fonction de celui de l'hormone cortico-surrénale.

3°) Enfin et surtout, et c'est là le point qui nous est particulier et sur lequel nous voulons attirer l'attention, nous avons essayé d'appliquer au dosage de la cortine dans les humeurs une méthode toute nouvelle utilisée par le Professeur Agrégé GIROUD. Et, si nous n'avons pas obtenu le résultat espéré dans le sang, un perfectionnement de la méthode devant être recherché pour l'examen de ce liquide organique, par contre un résultat très concluant fut obtenu dans l'urine qui se révéla exagérément riche en hormone cortico-surrénale.

III. — Sans nous permettre de conclure d'une façon trop affirmative, de ce cas unique jusqu'ici, de la pathogénie du syndrome de CUSHING, nous croyons que le rôle de la surrénale ne saurait passer au second plan. Il est encore, dans l'état actuel de la question difficile de préciser si l'hypersurrénalisme est consécutif à une lésion primitive de l'hypophyse, ou si au contraire la lésion primitive des capsules surrénales est la cause du basophilisme hypophysaire. Cependant nous avons vu que certains auteurs et en particulier le Professeur MARANON, n'ont pas craint, tout récemment, d'affirmer que l'élément pathogénique fondamental du syndrome de CUSHING était l'hyperplasie surrénale responsable en dernier

ressort des principaux signes pathologiques, tandis qu'il ne fallait attacher qu'une importance secondaire au basophilisme hypophysaire, non supérieure à celle des lésions thyroïdienne, pancréatique, parathyroïdienne ou génitale.

IV. — En conséquence, chez une malade présentant un syndrome pluriglandulaire de CUSHING, on ne doit pas s'en tenir à une thérapeutique uniquement hypophysaire, qu'il s'agisse de radiothérapie ou plus exceptionnellement d'ablation chirurgicale, mais y associer toujours, surtout si les signes d'hypersurrénalisme comme c'est fréquent dominant le tableau clinique, une thérapeutique dirigée contre la surrénale. Si notre malade semble déjà tirer bénéfice de la radiothérapie surrénale, nous ne pouvons encore nous permettre de conclure des résultats respectifs des rayons X et de la chirurgie, mais nous espérons que des observations ultérieures viendront éclairer définitivement le problème pathogénique et thérapeutique du syndrome de CUSHING.

Vu

Le Doyen :
BAUDOUIN

Vu

Le Président de la Thèse :
BAUDOUIN

Vu et permis d'imprimer

Le Recteur de l'Académie de Paris
ROUSSY

BIBLIOGRAPHIE

GALLAIS. — Le syndrome génito-surrénal. (*Thèse de Paris*, 1911).

MARANON. — *Deutch. Arch. f. k. Med.*, 151, 1926, page 129.

PENDE. — *Endocrinologia*. 1^{re} Edition. Milano 1915.

LOPEZ MORALES. — *Medicina Ibera*. 1931, n° 25, p. 606.

MARANON. — *Galicina Medica*, 1932, 4, p. 529.

CUSHING. — *Papers relating to Pituitary Body*. London 1932.

— *Bull. of the John Hopkin's Hospital*, t. 50, 1932, p. 137.

— *Journ. of the American Med. Assoc.*, t. 99, n° 1, 1932, page 281.

— *Arch. of Int. Med.* 1933, 51, 487.

BERBLINGER. — *Klin Woch.* 1932 (1329).

— *Med. Klin.* 1923 (889) et 1936 (889-964).

HOFFMANN et HEROLD. — *Klin. Woch.* 1932 (1802).

— *Arch. f. gyn.* 1934, n° 86, page 157.

JORES. — *Z. exp. Med.* 1933, n° 91, page 91.

— *Klin. Woch.* 1938 (689).

ASKANAZY et RUTISHAUSER. — *Virchow's Archive*. T. 291, 1933, p. 653.

MARANON und BENITEZ. — *Endokrinologie*, 1933, n° 13, page 653.

KLEPER and assoc. — *Proc. Staff Mayo Clinic*, 1934, n° 9, 12, page 169.

WOLTER et collaborateurs. — *Ibid.* 1934, n° 27, page 400.

ROCH. — Adénome basophile de l'hypophyse. (*Presse médicale*, 16 juin 1934).

SIGWÄLD. — Le basophilisme hypophysaire. (*Science médicale pratique*, 15 décembre 1934).

(*C. R. Soc. Biolog.* 1934 (116 et 327), 1936 (106 et 515)).

WOLTER et Collaborateurs. — *Ann. of Surg.* 1934, n° 100, page 670.

LEINER. — *Z. exp. Med.* 1934 (84-94).

LUCKE. — *Erg. inner. Med.* 1934 (46-94).

RAAB, HOFF et Collaborateurs. — *Klin. Woch.* 1934 (281-463).

RAAB. — *Wien Klin. W.* 1934 (47-1034).

MADREI und WERNES. — *Med. Klin.* 1934, page 30.

CRILE. — *Ann. Sur.* 1934, n° 100, page 667.

ZONDEK, EVANS, d'après RIVOIRE. — *Presse Médicale*. 1934 page 1940.

ZWEMER et SULLIVAN. — *Endocrinology* 1934 (18, 97 et 161).

LOEB. — *Proc. Soc. Exp. Biol. a. Med.* 1933 (31 et 110).

- AUSELMINO et HOFFMANN. — *Klin. Woch.* 1931 (2380);
1933 (1245, 1435, 1944); 1934 (1052 et 1724).
- RUTISHAUSER. — *Dtsch. Arch. Klin. Med.* 1933 (175 et
640).
- RIVOIRE. — Les corrélations hypophyso-endocriniennes.
(*Presses Médicales*, n° 75 et 96 (19 septembre et
1^{er} décembre 1934); n° 11, 18, 27, 38 (6 février,
2 mars, 3 avril, 11 mai 1935).
- GIRAUD, MARGUEROT et RIMBAUD. — Maladie de Cushing
avec paraplégie spasmodique. (*Presse médicale*,
n° 42, 25 mai 1935).
- PHILIBERT et GRELAULT. — Sur un syndrome voisin du
syndrome de Cushing. (*C. R. Soc. Méd. Chir.
Hôp. libres*, 3 juin 1935). (*Archives hospitalières*,
Juillet 1935, n° 7).
- CASTELLO. — *Proc. Staff. Meeting Mayo Clinic*, 1935,
n° 10, page 449.
- SUSMAN. — *Brit. J. Surg.* 1935, n° 22, page 539.
- BAUER. — *Klin. Woch.* 1935, n° 14, page 361.
- MARANON. — Lesiones del Instituto de Patologia Medica
del Hospital Provincial de Madrid, 1934-1935.
- FRANÇOIS. — *Presse médicale*, 1935 (919).
- RIDDLE et Collaborateurs, d'après RIVOIRE. — *Presse mé-
dicale*, 1935 (204).
- PHILIBERT. — Maladie de Cushing. (*Progrès médical*, n°
50, 11 décembre 1935).
- DATTNER WILDER. — *Med. Klin.* 1935 (764).

- JANIN. — *Münch. med. Woch.* 1935, (1045 et 1085).
- ROLLESTON. — *The Endocrine Organes.* Oxford 1936.
- JANIN. — *Plethora hypophysaria.* München 1936.
- FULLER et RUSSEL. — *Lancet*, 1936, n° 231, page 181.
- HORNECK. — *Zeit. f. Klin. Med.* 1936, n° 129, p. 191.
- SAINTON, SIMONNET et BROUHA. — *Endocrinologie*, Paris 1937.
- WOLF. — *Endocrinology in modern practice.* Philadelphia and London, 1937. —
- MARANON et DUQUE. — Les spasmes vasculaires dans leurs rapports avec l'endocrinologie. Rapport aux journées de Royat, dans le volume : *Le spasme vasculaire.* Clermond-Ferrand, 1937.
- MAC QUARTRIE and assoc. — *Endocrinology*, 1937, n° 21, page 6762.
- RAAB, HIMMEL et ZLOTNIK. — *Presse médicale*, 1937 (1883).
- FLACHS, HIMMEL et ZLOTNIK. — *Presse médicale*, 1937, 1261).
- MEYER. — *Follheimat*, 1937 (57-99).
- TESSEREAUX. — *Endokrinologie*, 1937, n° 18, p. 379.
- MEUCHER. — *J. Amer. med. Assoc.* 1937, n° 109, page 1338.
- JAGIC und FELLINGER. — *Die endokrinen Ekrankungen.* Berlin und Wien, 1938.
- Levy SYMPSON. — *Major Endocrine Disorders.* London 1938.

ZONDEK. — *Les affections des glandes endocrines*. Paris 1938.

ANDERSON, HAYMAKER and M. JOSEPH. — *Endocrinology*, 1938, n° 23, page 398.

Travaux de VINES dans BRASTER, ALLEN. — The adrenal cortex and Intersexuality. London 1938.

SELIGSOHN. — Le syndrome de CUSHING et le problème de l'hypertension artérielle. (*Presse médicale*, 31 décembre 1938).

RIVOIRE et MAZET. — *Soc. Med. Hôp. Paris* 1938, n° 22, page 1.077.

JORES. — *Klin. Woch.* 1938 (689).

FURTADO et MORATO. — Syndrome de CUSHING. (*Presse médicale*, 19 décembre 1939).

MARANON. — *Manual de las Enfermedades Endocrinas y del Metabolismo*. Muenos-Aires 1939.

MARANON. — Sur la pathogénie du syndrome de CUSHING. (*Annales d'Endocrinologie*. Juillet 1939. Tome I, n° 3).

Comptes rendus des Séances de la Société de Biologie 1940. — Tome 134, n° 5.

Imprimé par R. FOULON
29, rue Deparcieux, Paris xiv^e
